

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



Síndrome de Prader Willi
Juraci Ramos Lopes

MESTRADO INTEGRADO

2011

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



Síndrome de Prader Willi
Juraci Ramos Lopes

Dissertação orientada pela
Professora Doutora Alda Tavares

MESTRADO INTEGRADO

2011

Agradecimentos

Em primeiro lugar, à Prof. Dra. Alda Reis Tavares, pelo tempo que despendeu na orientação da minha tese e pelos conhecimentos transmitidos.

Aos meus pais por terem acompanhado desde de sempre apoiando-me e incentivando em nunca desistir.

Aos meus irmãos pela compreensão e apoio incondicional.

Ao Pedro Vieira, meu namorado pelo apoio e ajuda constante.

Resumo

A Síndrome de Prader Willi é uma doença genética rara devido à uma alteração ao nível do cromossoma 15 de origem paterna. Caracteriza-se por diversas manifestações clínicas como sejam: hipotonia, hipogonadismo, distúrbios comportamentais e obesidade. O diagnóstico é clínico e confirmado pelo estudo genético. O prognóstico é reservado.

Ao nível orofacial apresentam dentes com hipoplasia do esmalte, baixos níveis de secreção salivar, atraso da erupção dentária e cáries rampantes o que torna imprescindível a intervenção do Médico Dentista, no sentido de minimizar os efeitos adversos a própria síndrome ao nível da saúde oral, melhorando assim a qualidade de vida destes pacientes.

Palavras-chave: síndrome de Prader Willi; diagnóstico; alterações orofaciais.

Abstract

The Prader Willi Syndrome is a rare genetic disease that involves a change in chromosome 15 of paternal origin. Characterized by diverse clinical manifestations, such as: hypotonia, hypogonadism, behavioral disorders and obesity. The diagnosis is clinical and genetic. The diagnosis is reserved.

At present orofacial presence of hypoplastic enamel, rampant caries, low salivary secretion, delayed tooth eruption which necessitates the intervention of the dentist, to minimize the adverse effects of the syndrome itself at the level of oral health, thus improving the quality of life.

Key words: Prader Willi syndrome, diagnosis; orofacial changes.

Índice

Resumo	I
Abstract	II
Introdução	1
Etiologia	3
Manifestações Sistêmicas	4
Baixa Estrutura	5
Hipotonia	5
Hipogonadismo.....	6
Déficit Cognitivo e Atraso do desenvolvimento.....	7
Alterações Oftalmológicas	8
Alterações das características faciais.....	8
Mãos e Pés Pequenos	8
Obesidade.....	8
Diabetes mellitus Tipo 2	9
Distúrbios comportamentais e psiquiátricos.....	11
Distúrbios do sono.....	11
Diagnóstico Clínico	12
Diagnóstico genético	13
Diagnóstico Pré-Natal	14
Tratamento	14
Hipotonia.....	15
Obesidade.....	15
Hipogonadismo.....	16
Baixa Estrutura.....	17
Distúrbios comportamentais e psiquiátricos.....	17
Manifestações orais	19
Tratamentos dentários	20
Prognóstico	22
Conclusão	23
Referências Bibliográficas	24

Anexos	VI
---------------------	-----------

Introdução

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença genética causada pela perda, ou a falha de expressão, de uma cópia parental do cromossoma 15, na região q11-q13, responsável pela codificação de proteínas necessárias para o desenvolvimento do cérebro e, em particular, do hipotálamo (Saitoh *et al.*, 1997; Fridman *et al.*, 2000; Friedlander *et al.*, 2003; Dougall *et al.*, 2008; Goldstone *et al.*, 2008). A prevalência desta patologia é de 1/15000-1/30000 nados vivos (Stevenson, 2006; Cassidy *et al.*, 2009).

Em 1956, Prader Labhart, Andrew Ziegler e Guido Fanconi descreveram uma síndrome caracterizada por hipotonia, hipogonadismo, hipomencia e obesidade (síndrome HHHO) (Gorlin, 1990).

Esta síndrome caracteriza-se por clínicos específicos, tais como baixa capacidade intelectual, alterações comportamentais e hiperfagia, hipotonia neonatal sendo a forma mais comum de obesidade de causa genética (Gorlin *et al.*, 1990; Cassidy, 1997; Cassidy *et al.*, 2009).

O diagnóstico da síndrome de Prader-Willi baseia em critérios clínicos e confirmados por estudos genéticos (Saitoh *et al.*, 1997).

Para a realização desse trabalho foi feita uma pesquisa na Medline/Pubmed, com palavras-chave Síndrome de Prader-Willi, diagnóstico, alterações orofaciais.

Este ano, nos 24 e 25 de Fevereiro, foi realizada a primeira Conferência Nacional de Doenças Raras em Lisboa, onde foram abordados alguns problemas sobre o diagnóstico e terapêutica dessas doenças, com a participação de associações que visam melhorar a qualidade de vida de indivíduos portadores de doenças raras em Portugal como a FEDRA (Federação das Doenças Raras de Portugal) e Raríssimas.

A Raríssima integra a síndrome de Prader-Willi na sua lista das doenças raras, tendo cerca de 10 associados com este síndrome, e disponibiliza informações específicas sobre esta a síndrome através do seu portal (<http://www.rarissimas.pt/>).

Este ano, o Ministério da saúde alargou o número de doenças que podem beneficiar da comparticipação integral da hormona do crescimento, incluindo a síndrome de Prader-Willi, e a terapêutica de substituição em adultos com deficiência em hormona do crescimento desde a infância.

Em Portugal, são desconhecidos dados sobre a prevalência desta síndrome ou estudos clínicos referentes ao diagnóstico e abordagem terapêutica desta população.

A escolha deste tema deve-se ao meu interesse pela abordagem de pacientes especiais na prática clínica de Medicina Dentária em particular, dos indivíduos portadores da síndrome de Prader-Willi.

Etiologia

A síndrome de Prader-Willi foi a primeira doença genética ao nível do *imprinting* a ser reconhecida e em que foi comprovada o relacionamento com uma dissomia uniparental. O *imprinting* genómico é uma característica genética, na qual alguns alelos se expressam de acordo com a origem parental dos mesmos. Sendo assim, no caso de SPW, o alelo activo, herdado de um dos progenitores, enquanto o outro é inactivo e não se expressa devido a um processo de metilação. Esta modificação genética é estável ao longo de diversas divisões celulares, mas não envolve mudanças na sequência de DNA. A anomalia mais frequente é uma microdelecção no cromossoma 15 de origem paterna, na região q11.2-q13 (Bittel *et al.*, 2006; Cassidy *et al.*, 2009).

Manifestações sistêmicas

Sendo a síndrome de Prader-Willi uma doença neurocomportamental rara, o seu principal diagnóstico baseia-se em critérios clínicos, o que torna necessária a sua confirmação através de estudos genéticos que demonstrem a perda funcional ou falha na expressão de uma cópia parental do cromossoma 15, na região q11-q13 (Cassidy *et al.*, 1997; Bernhard *et al.*, 2008).

As manifestações clínicas desta patologia apresentam uma enorme complexidade, pois as suas características modificam-se com o avançar da idade, podendo também estar presentes noutras síndromes. Assim, a partir destas alterações utilizam-se normalmente os critérios *major* e *minor* (Cassidy *et al.*, 1997; Friedlander *et al.*, 2003).[tabela I anexo]

As alterações referentes ao critério *major* poderão ocorrer aos níveis endócrino, neurológico, cognitivo e comportamentais. Estão presentes neste tipo de alterações a hipotonia e a letargia infantil, obesidade tardia a partir da primeira infância, dificuldade precoce de deglutição, alteração do desenvolvimento global, hipogonadismo (genitais externos com pequenas dimensões e insuficiência puberal), baixa estatura e características faciais específicas (Cassidy, 1997; Carvalho *et al.*, 2007).

Analisando os critérios *minor*, existem alguns distúrbios ao nível comportamental, apnéias, mãos e pés de dimensões reduzidas, alterações oro-faciais/dentárias e perturbações do sono. A disfunção hipotalâmica é considerada responsável pela maioria destas alterações embora nunca tenha sido confirmado nenhum defeito estrutural no hipotálamo através de exames *post-mortem*. Neste sentido, apesar da sua origem ainda se manter desconhecida, assume-se que o defeito seja ao nível funcional (Cassidy, 1997; Carvalho *et al.*, 2007).

De acordo com o desenvolvimento desta patologia, distinguem-se duas fases que englobam os critérios clínicos *majores* e *minores* anteriormente citados. Na primeira fase observam-se diferentes graus de hipotonia durante o período neo-natal e na primeira infância (cerca de 94% dos indivíduos). Normalmente, a hipotonia não é progressiva verificando-se melhorias entre os 8 e os 11 meses de idade. É também

durante esta fase que ocorrem casos de hipotermia sem causa aparente, hipogenitalismo, mãos e pés de pequenas dimensões, pequenas anomalias faciais e dificuldade de sucção (Clarke *et al.*, 2002; Carvalho *et al.*, 2007; Reddy e Pfeiffer, 2007).

A partir de 1 de idade começa a segunda fase que mantém-se até aos 6 anos, porém a partir dos 2 anos, verifica-se uma melhoria da hipotonia, fazendo com que a criança fique mais desperta e conseqüentemente, ao aumento do apetite e do peso. Esta fase também é caracterizada por um grande atraso neuropsicomotor o que leva a incapacidades motoras tais como andar e sentar e ainda, dificuldades na aquisição da fala. Existem outras manifestações presentes neste período, como sejam a hiperfagia, que normalmente vem acompanhada de obesidade, a baixa estatura, mãos e pés pequenos, pouca actividade física, diminuição da sensibilidade à dor, hipopigmentação do cabelo, da pele e da retina, dificuldades de aprendizagem e algumas características faciais específicas (face estreita, olhos amendoados, estrabismo). Ao nível psicológico, verifica-se entre os 3 e os 5 anos de idade, algumas alterações de personalidade tais como comportamentos anti-sociais, imaturidade, pouca interacção com as pessoas, depressão, violência e repentinas alterações de humor (Clarke *et al.*, 2002; Reddy e Pfeiffer, 2007).

Baixa estatura

A baixa estatura é um sinal quase sempre presente, durante a segunda década de vida, na ausência de reposição da hormona do crescimento, deficiente no início da puberdade (11/12 anos). A altura adulta média é de 155cm para o sexo masculino e de 148cm para o feminino segundo os dados de estudos envolvendo mais de 400 crianças e adultos com esta patologia, com redução de secreção da hormona de crescimento (Cassidy *et al.*, 2009; Gunay-Aygun *et al.*, 2011). [figura 1 anexo]

Hipotonia

A hipotonia consiste na diminuição do tónus muscular levando à diminuição da força muscular. Esta é frequentemente um sinal de anormalidade no caso de bebés e pode dever-se a disfunção do sistema nervoso central, distúrbios genéticos ou distúrbios

musculares (Fridman *et al.*, 2000; Carvalho *et al.*, 2007; Bigiet *et al.*, 2008; Cassidy *et al.*, 2009). [figura 3 anexo]

No caso do SPW, a hipotonia ocorre logo no período pré-natal e manifestada pela diminuição dos movimentos fetais e posição anormal do feto sendo na maioria dos casos, necessário assistência durante o parto ou até mesmo cesarianas (Fridman *et al.*, 2000; Cassidy *et al.*, 2009). [figura 2 anexo]

Na infância, há uma diminuição dos movimentos e letargia, choro fraco e diminuição dos reflexos. A alimentação é assistida com recurso a sonda gástrica de modo a manter a dieta normal do bebé (Cassidy *et al.*, 2009).

Hipogonadismo

Consiste na diminuição da actividade funcional das gónadas, podendo ter origem endócrina, gametogénica ou ambas, levando a um atraso de crescimento assim como à alteração da reprodução (Cassidy *et al.*, 2009).

Na SPW, o hipogonadismo manifesta-se em ambos os sexos, com hipoplasia genital ao longo da vida, desenvolvimento incompleto da puberdade e infertilidade (Livingston *et al.*, 1995; Cassidy *et al.*, 2009; Gunay-Aygun *et al.*, 2011).

O sexo masculino apresenta pénis pequeno, escroto pequeno (mais característico) com diminuição da pigmentação e das pregas. A mudança de voz é pouco marcada e os pêlos corporais são escassos (Livingston *et al.*, 1995; Cassidy, 1997; Cassidy *et al.*, 2009). [figura 4 anexo]

No sexo feminino são característicos a hipoplasia dos grandes e pequenos lábios e do clítoris (Livingston *et al.*, 1995; Cassidy, 1997; Cassidy *et al.*, 2009).

Em cerca de 20% dos indivíduos portadores da SPW, a menarca é precoce em ambos os sexos com o desenvolvimento incompleto da puberdade. No entanto, a menarca pode ocorrer até à terceira década e normalmente com amenorreia ou oligoamenorreia (Cassidy *et al.*, 2009).

A causa do hipogonadismo está no hipotálamo, com hipogonadotrofismo com diminuição de estrogénio e testosterona, da hormona folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH). Actualmente, sabe-se muito pouco acerca da capacidade reprodutiva destes doentes. Acredita-se que é diferente de acordo com o sexo e diversos autores apontam para a hipótese de que a maioria dos indivíduos afectados seja infértil. Apesar de raros, foram descritos diversos casos de fertilidade em pacientes com PWS, todos eles com pacientes do sexo feminino (Cassidy *et al.*, 2009).

Déficit Cognitivo e Atraso do Desenvolvimento

Segundo a Associação Americana de Deficiência Mental, pode-se definir deficiência mental como o estado de redução notável do funcionamento intelectual inferior à média, associado a limitações de pelo menos dois dos aspectos do funcionamento adaptativo: comunicação, cuidados pessoais, competência doméstica, habilidades sociais, utilização dos recursos comunitários, autonomia, saúde e segurança, aptidões escolares, lazer e trabalho (Silva e Dessen, 2001).

Nos pacientes com SPW, observa-se um atraso no desenvolvimento motor e na linguagem. As características do desenvolvimento do lactente têm um atraso, geralmente, o dobro do tempo da média das crianças normais. Por exemplo, o acto de se sentar inicia-se aos 12 meses, enquanto numa situação normal corresponde aos 6 meses; estes pacientes começam a andar por volta dos 24 meses, quando o que seria normalmente esperado é a partir dos 12 meses; relativamente à fala, esta ocorre por volta dos 2 anos, um ano após a média (Cassidy *et al.*, 2009; Gunay-Aygun *et al.*, 2011).

A incapacidade intelectual dos indivíduos com SPW é notória na idade escolar. A maioria dessas crianças tem um défice mental moderado (QI > 35-40 < 50-55), podendo verificar-se que cerca de 40% destes apresentam um nível de atraso mental leve e cerca de 20%, moderado. Verifica-se assim grandes dificuldades na aprendizagem e um desempenho académico baixo. Na idade adulta necessitam de acompanhamento para as actividades laborais, em virtude da combinação de factores cognitivos e

comportamentais, devido à procura insaciável por comida, tornando-os dependentes (Cassidy *et al.*, 2009).

Alterações Oftalmológicas

Em pacientes com SPW é possível observar uma prevalência de miopia, de cerca de 25%, e de estrabismo convergente, de cerca de 60 a 70% (Wattendorf *et al.*, 2005; Cassidy *et al.*, 2009). [figura 5 anexo]

Alterações das características faciais

Em relação á face, observa-se uma diminuição do diâmetro inter-temporal, apagamento da base do nariz, olhos amendoados, estrabismo convergente, lábio superior fino e distância inter-comissura labial menor do que o normal (Wattendorf *et al.*, 2005). [figura 6 e 7 anexo]

Mãos e Pés Pequenos

Nestes indivíduos o comprimento total da mão é diminuído. Os pés são pequenos, tanto na largura como no comprimento, e os dedos apresentam dimensões reduzidas. Estas características são evidentes a partir dos 10 anos de idade, excepto nos casos submetidos ao tratamento com hormona de crescimento (Wattendorf *et al.*, 2005). [figura 8 e 9 anexo]

Obesidade

A obesidade é definida como sendo o excesso de tecido adiposo associado ao aumento de peso. Em 1997, o Conselho Internacional para a Obesidade classificou a obesidade uma doença crónica. No entanto, quando associada às crianças, a obesidade não é definida como uma doença, mas sim como um conjunto de sinais e sintomas que estão associados, a longo prazo, com a obesidade na idade adulta do indivíduo em causa (<http://www.obesidade.info>).

Recentemente, a Organização Mundial de Saúde recomendou o IMC [índice de massa corporal ($\text{IMC} = \text{peso}/\text{altura}$)] como um método simples e eficaz para a medição da obesidade. Em pediatria, o IMC é calculado através das curvas de percentis, sendo que, em pacientes com patologias específicas associadas à obesidade, incluindo a síndrome de Prader-Willi, devem ser utilizadas curvas directamente formuladas para cada caso individualmente (Cassidy, 1997; González *et al.*, 2008). [figura 10 anexo]

A síndrome de Prader Willi é reconhecida por estar associada à obesidade, visto que a obesidade é a principal causa do aumento da morbilidade e mortalidade prematura nestes pacientes, o que aumenta o risco de desenvolver hipertensão arterial, diabetes mellitus, insuficiência respiratória e insuficiência cardíaca (Carvalho, 2007).

A proporção entre massa corporal gorda e magra está aumentada nas crianças portadoras desta condição, possivelmente devido a hipotonia e subsequente diminuição da massa muscular (Cassidy, 1997).

No entanto, a obesidade significativa tem início geralmente após a hiperfagia, entre as idades de 1 e 6 anos. Está associada ao comportamento alimentar compulsivo e à diminuição da saciedade, ambos decorrentes da disfunção no hipotálamo (Cassidy, 1997; Carvalho, 2007).

A obesidade é generalizada na sua distribuição, com relativa preservação das extremidades distais e mesmo aqueles que não estejam acima do peso, tendem a acumular gordura no abdómen, nádegas e coxas (Cassidy, 1997; Cassidy *et al.*, 2009).

Diabetes mellitus Tipo 2

A Diabetes mellitus (DM) abrange um conjunto de alterações patológicas, ao nível metabólico, com uma manifestação comum, a hiperglicémia. O tipo de processo patológico que conduz à hiperglicémia está na base da classificação da diabetes mellitus. Tipicamente, a diabetes mellitus tipo 2, que também pode afectar os indivíduos com a síndrome de Prader-Willi, forma um grupo muito heterogéneo de alterações patológicas que se caracterizam por diferentes graus de resistência à insulina,

diminuição da capacidade de sintetizar insulina e aumento da quantidade de glicose sintetizada (Butler *et al.*, 2002).

A diabetes mellitus presente nos indivíduos com SPW, apresenta diversos sinais e sintomas, comuns a portadores de DM, entre os quais se descreve a tríade: poliúria, polidipsia e perda de peso. Se a diabetes mellitus não for correctamente acompanhada podem ocorrer complicações agudas, tais como a cetoacidose diabética ou um estado hiperosmolar não cetósico (Butler *et al.*, 2002).

A nível de complicações crónicas, diversos sistemas podem ser afectados tais como o oftalmológico, o renal, o neurológico, o gastrointestinal, o genitourinário, o cardiovascular e até mesmo os membros inferiores (Braunwald *et al.*, 2004).

Cerca de 7-20% dos indivíduos portadores de SPW podem vir a desenvolver diabetes mellitus. Actualmente, existe evidência de que a diabetes mellitus tem início muito precocemente nestes pacientes. (Mogul *et al.*, 2008).

Para além da insulina, existem diversas hormonas que controlam os níveis sérios de glicose. Uma das mais importantes é a hormona do crescimento (GH), que se encontra diminuída nestes doentes, o que leva à intolerância fisiológica à glicose. O tratamento destes pacientes com a referida hormona está relacionado com o aumento da incidência de DM tipo 2 (Mogul *et al.*, 2008).

A obesidade é o maior problema destes pacientes, sendo que a sua intolerância à glicose é idêntica à observada nos pacientes com DM tipo 2. Em pacientes com DM tipo 2, geralmente, existem diversas influências externas de factores genéticos relativos aos padrões familiares, o que não se observa nos indivíduos com SPW. A grande incidência de DM em pacientes com PWS não se deve a uma resistência à insulina de longa duração, mas sim, a uma etiologia distinta (Mogul *et al.*, 2008).

Foram demonstrados efeitos positivos da GH ao nível do metabolismo da glicose em indivíduos não sindrómicos que apresentavam deficiência desta hormona. Portanto, considera-se que existe ainda, uma grande necessidade de clarificação dos efeitos tendência para o aparecimento de DM em indivíduos com SPW (Mogul *et al.*, 2008).

Distúrbios comportamentais e psiquiátricos

O padrão característico de comportamento inicia-se na infância em 70-90% dos indivíduos afectados. Este padrão é caracterizado por crises de birra, teimosia, comportamentos de controlo e manipulação, compulsivos (repetir e organizar, escrever, colecionar, precisar de terminar uma tarefa antes de passar para outro) e dificuldade com mudanças de rotina. Muitas destas características comportamentais são sugestivas de transtorno do espectro do autismo. O autismo é diagnosticado em cerca de 25% destes indivíduos. A concentração deficiente, a hiperactividade e a insistência na repetição tem início na infância. A gravidade dos problemas de comportamento aumentam com a idade e o índice de massa corporal e tendem a diminuir nos pacientes mais velhos. A psicose é evidente na idade adulta jovem em pelo menos 5-10% (Clarke *et al.*, 2002; Cassidy, 2009).

Distúrbios do sono

Cerca de 76% dos indivíduos com síndrome de Prader-Willi tem um padrão de sono regular e anormal com alterações, apnéia do sono, excitação anormal, ciclo cicardino anormal durante o sono REM e aumento da sonolência diária. A obesidade contribui como um factor *major* de agravamento das anomalias do sono (Livingston *et al.*, 1995).

Diagnóstico Clínico

O diagnóstico precoce da síndrome de Prader-Willi é muito importante visto que nestes casos, os pacientes podem beneficiar de medidas que irão minimizar as alterações a que estão sujeitos e beneficiam de uma nutrição mais adequada, podendo ser, ao mesmo tempo, estimulados para hábitos alimentares e actividades físicas adequadas a fim de diminuir a tendência para obesidade, diabetes, hipertensão e problemas respiratórios, que são as principais causas de mortalidade desta população durante a adolescência. Além disto, crianças e adolescentes com essa patologia apresentam atraso de desenvolvimento em diversas áreas e um diagnóstico atempado permite obter ajuda profissional adequada (educadores, terapeutas da fala, terapeutas ocupacionais entre outros) (Carvalho *et al.*, 2007; Gunay-Aygun *et al.*, 2011).

A média de peso que estas crianças apresentam à nascença, encontra-se muito abaixo do peso médio considerado como normal para a média da população em geral. De notar que, durante parte da gestação, o peso destas crianças encontra-se, aparentemente, dentro dos padrões normais. Em relação ao diagnóstico clínico, é também importante ter em atenção que os sinais e sintomas, para o diagnóstico, surgem em duas fases (Gorlin *et al.*, 1990; Cassidy *et al.*, 2009; Gunay-Aygun *et al.*, 2011).

Primeira fase:

Hipotonia, hiporeflexia, dificuldades ao nível da sucção e, consequentemente, da alimentação e, nos indivíduos do sexo masculino, micropénis, escroto hipoplásico e criptorquidismo e no feminino, hipoplasia dos grandes e dos pequenos lábios.

Segunda fase:

Hiperfagia, obesidade, baixa estatura, hipogonadismo, atraso do desenvolvimento psicomotor, deficiência mental, comportamento sociável durante a infância, contudo com episódios de teimosia e manifestação de hipotonia muscular (Gorlin *et al.*, 1990; Cassidy *et al.*, 2009).

Diagnóstico genético

Após o diagnóstico clínico, deverá ser feito a confirmação por um estudo genético. A equipa médica que acompanhará o paciente deve ser multidisciplinar, abrangendo diversas áreas da medicina que possam ser úteis para o estudo e evolução do paciente.

Apesar da sequência de DNA poder apresentar *imprinting* materno ou paterno, os alelos herdados são os mesmos. Tem diversos factores epigenéticos (tais como as metilações de DNA) que vão definir se o alelo é expresso ou não. O teste diferencial da metilação de DNA, ao nível da região 15q11.2-q13, é utilizado para analisar o padrão de metilação nesta região, comparando-o com os dos progenitores (Cassidy *et al.*, 2009).

Os casos em que a patologia surge por deleção, de origem paterna, da região 15q11.2-q13 são de aproximadamente 75% e são tipicamente diagnosticados utilizando o teste de hibridação *in situ* de fluorescência (FISH) do SNRPN (*Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N*). A análise cromossómica deve ser incluída nos testes para a detecção de uma deleção, uma vez que, ocasionalmente, a deleção pode resultar de uma translocação cromossómica (Cassidy *et al.*, 2009).

A análise do padrão de metilação do DNA tem como finalidade o estudo da região terminal 5' do *locus* do SNURF-SNRPN (*Small Nuclear Ribonucleoprotein Polypeptide N*). Nos alelos paternos expressos, esta região do SNRPN não se encontra metilada e nos alelos maternos inactivos, ocorre a metilação desta região. Os indivíduos normais têm ambas as situações, um alelo metilado e outro não, enquanto os indivíduos com síndrome de Prader-Willi apresentam apenas o alelo de origem materna metilado. A metilação de DNA não permite distinguir a classe molecular da doença (Bittel *et al.*, 2011).

Na síndrome de Prader-Willi pode ocorrer um erro ao nível do processo de *imprinting* do cromossoma 15 de origem paterna. Esta classe representa cerca de 1% dos indivíduos afectados com SPW, a maioria dos erros de *imprinting* de origem epigenética (epimutações). Não são observadas alterações na sequência de DNA nestas epimutações e sugerem-se que sejam erros esporádicos, que ocorrem de forma aleatória durante a espermatogénese do pai. Em oposição, em cerca de 15% dos indivíduos com

SPW que apresentam um defeito de *imprinting* foram encontradas mutações ao nível do centro de *imprinting* do cromossoma 15. Este centro localiza-se na região terminal 5' do gene SNRPN (Cassidy *et al.*, 2009).

Diagnóstico Pré-Natal

Actualmente pode ocorrer suspeita de síndrome de Prader-Willi logo no início do período gestacional devido a diversos factores assim como a diminuição dos movimentos fetais (Carvalho *et al.*, 2007; Cassidy *et al.*, 2009):

É importante referir que, muitas vezes, os obstetras não conseguem detectar actividade fetal diminuída, ainda que se recorra a ecografia. Embora se possa suspeitar da presença da síndrome, mesmo antes do nascimento, ainda não é possível realizar um diagnóstico clínico pré-natal da doença (Cassidy *et al.*, 2009).

Poderá ser proposta a realização de diagnóstico pré-natal, pelo estudo genético nas seguintes situações: famílias com portadores de re-arranjos cromossómicos que envolvam o cromossoma 15, filhos com a síndrome, idade paterna avançada (50 anos ou mais), irmão falecido com alterações múltiplas sem etiologia conhecida; história de perdas gestacionais repetidas; história de infertilidade prévia do casal.

Tratamento

O tratamento destes pacientes deverá ter um aconselhamento genético que visa abordar todas as consequências desta patologia e deve ser adequado idade do paciente em causa. A realização de um diagnóstico precoce, preferencialmente em idade pré-escolar, favorece a hipótese de melhorar a saúde e a qualidade de vida dos indivíduos com síndrome de PraderWilli como das suas famílias (Fridman *et al.*, 2000; Cassidy *et al.*, 2009).

A equipa multidisciplinar para os cuidados de pacientes com Prader Willi e familiares, deve ser formada por médicos de várias especialidades e profissionais da área da saúde: pediatra, ortopedista, endocrinologista, geneticista, nutricionista, médico dentista e psicólogo. Assim poderá oferecer uma melhor qualidade de vida aos que rodeiam os pacientes com SPW e aos mesmos, em particular.

Hipotonia

Para tentar minimizar as dificuldades de sucção destas crianças, associadas à hipotonia, utilizam-se instrumentos de auxílio à amamentação, tais como mamilos de borracha que se adaptem à anatomia do palato da criança. Aconselha-se a aplicação de programas de estimulação infantil precoce, de forma a assegurar uma interacção adequada e a optimizar a força muscular. A actividade física é extremamente importante para que, nestes pacientes, melhore a força e a agilidade em qualquer idade (Fridman *et al.*, 2000; Cassidy *et al.*, 2009).

Obesidade

É fundamental realizar um correcto aconselhamento nutricional, devido aos problemas de obesidade, de forma a tentar controlar, a longo prazo, o peso destes pacientes. Este tipo de prevenção deverá ter início desde cedo, ainda durante a infância (Graziano *et al.*, 2009).

É extremamente importante monitorizar o crescimento destes pacientes, e registar as suas medições numa curva padrão de crescimento regular, mensalmente durante o decorrer da primeira infância, a cada 2-3 meses, entre os 2 e os 6 anos seguindo-se, pelo menos, duas medições/ano durante toda a infância (Cassidy *et al.*, 2009; Goldstone *et al.*, 2008).

O aumento de peso pode ser detectado precocemente o que permite intervir atempadamente. Na idade adulta, devem ser realizados controlos de peso, pelo menos duas vezes por ano, comparando-se sempre os dados face aos registados anteriormente (Graziano *et al.*, 2009).

A ingestão de vitaminas e minerais (especialmente de cálcio e de vitamina D) deve ser monitorizada e, se necessário, serem administrados suplementos alimentares (Cassidy *et al.*, 2009).

Actualmente, não existe nenhum fármaco que seja eficaz no controlo efectivo do apetite nestes indivíduos. Os pacientes deverão ser sempre monitorizados na alimentação, em todas estas situações, havendo uma grande necessidade de compreensão e aconselhamento. O exercício físico é, também, um factor fundamental para a manutenção do peso nestes pacientes (Carvalho, 2007).

Hipogonadismo

Nos indivíduos do sexo masculino, portadores dessa síndrome, o criptorquidismo é muito comum e requer, frequentemente, intervenção cirúrgica. A utilização da hormona gonadotrofinacoriónica levará ao aumento de volume do escroto, para que este possa conter melhor os testículos no pós-cirúrgico.

As alterações puberais podem ser tratadas através da reposição das diversas hormonas sexuais, as quais poderão proporcionar características sexuais secundárias adequadas. Existem algumas preocupações relativamente à reposição de testosterona, porque pode despoletar muitas vezes, episódios de agressividade nos indivíduos do sexo masculino; no sexo feminino, a maior preocupação é ao nível da higiene, devido à presença de menstruação. As mulheres apresentam um risco aumentado de enfarte associado à reposição de estrogénio, que se utiliza muitas das vezes como terapêutica em portadoras da síndrome. A elevada frequência de osteopenia/osteoporose nas pacientes com SPW, aumenta a necessidade de reposição desta hormona sexual (Cassidy *et al.*, 2009).

Em todos os pacientes portadores da Síndrome de Prader Willi, deve ser realizada uma cuidada e atenta educação sexual, adaptada a cada caso. Este tipo de abordagem deverá ter como principal objectivo diminuir o risco de doenças sexualmente transmissíveis e a prevenção da gravidez (Saitoh *et al.*, 1997).

Baixa Estatura

A terapêutica de substituição com hormona de crescimento (GH) leva a um aumento da velocidade de crescimento, obtendo-se assim, melhorias na função respiratória, altura, composição corporal (ocorrendo um aumento da massa magra corporal e diminuição da massa gorda), função muscular e nível de actividade física (Cassidy *et al.*, 2009).

Quando o tratamento, utilizando esta hormona, se inicia na infância, a aparência facial e corporal normaliza-se, desde que em conjugação com um bom acompanhamento nutricional. Como efeitos secundários comuns, relativamente à terapia com GH humana, pode ocorrer adrenarca prematura. Por outro lado, existem efeitos secundários embora raros, tais como o aumento do risco de ocorrência de pseudo-tumor cerebral, deslocamento da epífise, femoralagilização da escoliose e edema dos membros inferiores (Cassidy *et al.*, 2009; Mogul *et al.*, 2008).

Existe uma grande preocupação relativa à ocorrência de morte súbita devido à obstrução respiratória durante o tratamento com hormona de crescimento. A função da tiróide deve ser avaliada antes do início do tratamento, uma vez que cerca de 15% dos pacientes podem vir a apresentar hipotiroidismo. Os níveis séricos de IGF-1, a velocidade de crescimento e a medida do perímetro cefálico deverão ser monitorizados durante toda a duração do tratamento e mantidos numa faixa considerada normal (Stevenson *et al.*, 2006).

Distúrbios comportamentais e psiquiátricos

Os problemas comportamentais devem ser detectados precocemente e tratados adequadamente com educação familiar/formação e, se necessária, a consideração de aconselhamento e/ou medicação psicotrópica.

Os agonistas da serotonina têm sido os mais eficazes na redução de comportamentos temperamentais. As famílias devem estar atentas aos sinais de psicose e pedir uma avaliação psiquiátrica precoce, sendo que a psicose nestes casos é tratada de forma padrão. Às crianças com síndrome de Prader-Willi deve ser realizada uma intervenção precoce, que englobe diversas áreas terapêuticas com uma equipa de saúde multidisciplinar, fisioterapeutas, terapeutas da fala e terapeutas ocupacionais. Com o seu

auxílio, deverão estar criadas condições para que estas crianças possam usufruir de um tipo de educação apropriada às suas necessidades e individualmente adequada a cada situação (Reddy e Pfeiffer, 2006; Cassidy *et al.*, 2009).

Manifestações orais

Uma consulta precoce, para além de necessária, é muito importante para uma boa saúde oral dos pacientes com síndrome de Prader Willi (Friedlander *et al.*, 2003; Dougall *et al.*, 2008).

As características intra-orais estão, geralmente, limitadas a casos particulares. Os achados orais incluem a presença de esmalte hipoplásico (mais visível na dentição decídua), cáries rampantes, baixos níveis de secreção salivar, atraso na erupção dentária e abrasão (Young *et al.*, 2011).

Na cavidade oral, podem observar-se microdontia, arco palatino de grandes dimensões, mucosa oral seca e saliva mais viscosa (Salako *et al.*, 1995; González *et al.*, 2008).

Nestes pacientes são relatados frequentemente casos de cáries rampantes, que foram associados à preferência pela alimentação rica em hidratos de carbono, à pobre higiene oral e ao reduzido fluxo salivar (Dougall e Fiske, 2008).

A saliva está alterada em quantidade, sendo que apresenta valores de 20% em relação ao normal e com diminuição do teor de água, o que faz com que esta tenha uma consistência muito espessa. A capacidade de remineralização do esmalte está diminuída, o que foi recentemente associado à elevada taxa de cáries observada em muitos destes indivíduos (Dougall e Fiske, 2008; González *et al.*, 2008).

No que diz respeito ao controlo de comportamento, as dificuldades são comuns durante o pico da adolescência ou no início da idade adulta. As rotinas diárias, regras, limites e recompensas podem ser eficazes na gestão do comportamento, sendo que algumas das técnicas aplicadas no tratamento de pessoas com autismo podem ser úteis durante os tratamentos dentários. Tendo em conta a vasta medicação feita pelos indivíduos, os médicos dentistas terão que estar alertas para as possíveis reacções adversas com repercussões ao nível orofacial (Friedlander *et al.*, 2003).

Tratamentos dentários

Desde o primeiro contacto com consulta de medicina dentária dos indivíduos portadores de SPW, uma monitorizada regular torna-se parte imprescindível. O Médico Dentista, antes de iniciar qualquer tipo de tratamento os pacientes portadores desta condição, devem estar informado acerca desta patologia incluindo, a etiologia, a idade do diagnóstico e terapêutica prescrita e medicação actual (como seja a terapia com hormona de crescimento), o nível de atraso mental e o índice de massa corporal (Friedlander *et al.*, 2003).

Faz-se uma avaliação do paciente no consultório de forma a compreender as suas capacidades, obter o historial clínico e exame clínico. O clínico pode optar por requerer a realização de uma ortopantomografia, mas apenas quando estritamente necessária e só se os pacientes forem colaborantes (Dougall e Fiske, 2008).

É muito importante ter em consideração os instrumentos utilizados, tais como o afastador/expansor para o controlo da abertura da boca uma vez que estes apresentam uma diminuição do controlo muscular. O uso de restrição física pode desencadear agitação. Os cuidados a longo prazo deverão incluir consultas de higiene oral frequentes, tendo como aliados os pais e acompanhantes, e aplicação de flúor tópico (Friedlander *et al.*, 2003; Dougall e Fiske, 2008).

O tratamento dos pacientes não cooperantes torna-se sempre mais complexo e difícil. Os procedimentos mais complexos, ou de longa duração, deverão ser realizados em meio hospitalar (Friedlander *et al.*, 2003).

Tendo em conta as diversas manifestações sistémicas e orais presentes na síndrome de Prader-Willi e nas considerações dadas pelo Bailleul-Forestier e colaboradores (2008) podemos tirar algumas sugestões para melhorar o desempenho na prática clínica e no melhoramento da saúde oral destes pacientes: os responsáveis pelos pacientes com este síndrome devem informar ao Médico Dentista acerca do diagnóstico, o nível de desenvolvimento e possíveis reacções adversas a medicamentos; sempre que tiver dúvidas deverá entrar em contacto com um Odontopediatra; a primeira consulta deverá ser por volta da erupção do primeiro dente decíduo e iniciado assim que possível um

programa de saúde oral o mais abrangente possível (incluindo aplicação de flúor tópico, higienização oral realizada pelo próprio paciente ou pelo seu responsável); deverá ter atenção à dieta com objectivo de satisfazer as necessidades médicas e dentárias; pacientes que são capazes de colaborar com o clínico deverão ser tratados com anestesia local, no entanto, no caso dos pacientes não colaboradores os tratamentos mais complexos devem ser tratados com anestesia geral, excepto em pacientes com historial de episódios psicóticos.

Prognóstico

Existem diversos relatos de mortes em pacientes com síndrome de Prader-Willi, que têm por base inquéritos realizados num grande número de amostras. Estes demonstraram a relação directa entre a obesidade e as doenças respiratórias e cardiovasculares as quais constituem as causas de morte mais frequentes, tanto em crianças como em adultos (Cassidy *et al.*, 2009).

A esperança de vida encontra-se diminuída, devido à obesidade grave. A morte ocorre geralmente devido à insuficiência respiratória que pode ocorrer súbita e inexplicavelmente (Stevenson, 2006).

Tendo em conta o estudo de Cassidy e colaboradores (2009), a taxa de mortalidade para indivíduos portadores de PWS foi estimada em aproximadamente 3% por ano.

Existem preocupações específicas, relativamente aos óbitos relacionados com factores alimentares. Nestes, estão incluídas a asfixia e a congestão de origem alimentar, e a ruptura e necrose gástricas, que se observaram inicialmente em indivíduos mais gordos, mas que podem apresentar maior prevalência nos mais magros (Stevenson, 2006; Carvalho, 2007).

Conclusão

A Síndrome de Prader-Willi tem origem genética, mas a probabilidade de pais que tenham uma criança afectada, terem outro filho afectado é menor que 1%. O diagnóstico precoce é importante para que esta patologia tenha uma abordagem multidisciplinar e se possa fornecer ajuda atempada, pois a maior parte dos tratamentos têm maior eficácia quando iniciados precocemente.

O conhecimento acerca desta patologia tem vindo a aumentar e, caminha-se no sentido de encontrar uma adequada terapêutica de controlo e de diagnóstico o mais precoce possível, de modo a melhorar a qualidade de vida destes indivíduos.

Tendo em consideração as manifestações que esta patologia apresenta ao nível da cavidade oral, tais como diminuição do fluxo salivar ou alterações ao nível da maturação das estruturas dentárias, existem também diversos tipos de interações entre fármacos utilizados na terapêutica de controlo desses pacientes com possíveis manifestações adversas na cavidade oral. Por isso é fundamental que o Médico Dentista tenha conhecimento acerca desta patologia e das alterações comportamentais que lhe estão associadas, uma vez que estas poderão ser um verdadeiro desafio à realização de um tratamento dentário adequado.

Referência Bibliográficas

1. A.Dougall and J. Fiske. Access to special care dentistry, part 6.Special care dentistry services for young people. British Dental Journal.(2008); 205:235-249.
2. A.P. Goldstone, A. J. Holland, B. P.Hauffa, A. C. Hokken-Koele and M. Tauber. Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader Willi Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008 november; 93(11):4183-4197.
3. Arthur H. Friedlander John A.Yagiela, Victoria I .Paterno, and Michael E. Mahler. The Pathophysiology, Medical Management and Dental Implications of Fragil X, Rett, and Prader –Willi Syndromes. 2003 setembro;31 (9): 693-702.
4. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL,Longo DL, Jameson JL. Harrison manual de medicina,.15ª Ed. Lisboa, Portugal: Editora McGraw-Hill. 2004.
5. Cintia Fridman e Fernando Kok, Célia P. Koiffmann. Jornal de Pediatria. 2000; 0021-7557/00/76-03/246.
6. D J Clarke, H. Boer, J Whittington, A. Holland, J Butlet and T weebb. Parder willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviour: the first population-based survey. The British Journal of Psychiatry 2002; 180: 358-362.
7. Daniel F. de Carvalho, Cintia Cercato, Madson Q. Almeida, Marcio C Mancini, Alfredo Halpern. Arq Bras Endocrinol Metab.2007: 51/6.
8. Daniel j. Wattendorf, Maj, Maximilian Muenke. Prader Willi Syndrome.American Academy of Family Physicians.2005: 72:827-30.
9. David A Stevenson, Janalee Heineman, Moris Angulo, Merlin G. Butler, Jim Loker, Norma Rupe *et al.* Deaths Due to Choking in Prader-willi Syndrome. American Journal of Medical Genetic.2007 june:Part A 143a:484-487.

10. David A. Stevenson, Theresa M. Anaya, Jill Clayton-Smith, Bryan D. Hall, Margot I, Van Allen, Roberto *et al.* Unexpected Death and Critical Illness in Prader Willi Syndrome: Report of Ten Individuals. *American Journal of Medical Genetics*. 2004 April; 123A:158-164.
11. Douglas C. Bittel, Nataliya Kibiryeva, Merlin G. Butler Expression of 4 Genes Between Chromosome 15 Breakpoints 1 and 2 Behavioral Outcomes in Prader Willi Syndrome. *American Academy of Pediatrics* 2006 June: 0031-4005.
12. Goodman and Robert J. Gorlin. *Atlas of the face in genetic disorders*.; 1977 2^a Ed.
13. Graziano Grugni, Antonino Crino, Laura Bosio, Andrea Corrias, Marina Cuttini, Teresa De Toni *et al.* The Italian National Survey for Prader Willi Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 2008; Part A 146A:861-872.
14. Harriette R Mogul, Phillip D, K. Lee, Barbara Y. Witman *et al.* Growth Hormone Treatment of Adults with Prader Willi syndrome and Growth Hormone Deficiency Improves Lean Body Mass, Fractional Body Fat, and Serum Triiodothyronine without Glucose impairment: Results from the United States Multicenter Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 April; 93(4):1238-1245.
15. Horsthemke Bernhard Wagstaff J. Mechanisms of imprinting of the Prader-Willi/Angelman region. 2008; 146 A (16): 2041 – 52.
16. J V Butler J E Whittington, A J Holland, H Boer, D Clake, T Webb. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader Willi syndrome: a population-based study. *Developmental Medicine e Child Neurology*. 2002; 44: 248-255.
17. Laila Cuba González, Cristina García Villa , Abel Cahuana Cárdenas. (2008). Prader Willi Syndrome: Saliva quantification and culture in 10 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 1;13(12):E774-7.
18. Linda A. Reddy, Steven I. Pfeiffer. Behavioral and Emotional Symptoms of Children and Adolescents with Prader-Willi Syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2007; 37:830-839.

19. Livingston FR, Arens R., Bailey SL, Keens TG. Hypercapnic arousal responses in Prader-Willi syndrome. *Ward SL*.2005;108 (6): 1627 - 31.
20. Meral Gunay-Aygun, Stuart Schwartz, Shauna Heegar, Mary Ann O'Riordan, Suzanne B. Cassidy. The Changing Purpose of Prader Willi Syndrome Clinical Diagnostic Criteria and Proposed Revised Criteria. *American Academy of Pediatrics*.2011 April;108.5.e92.
21. Nara Lima Pereira Silva, Maria Dessen. Deficiência Mental e Familiar. *Psicologia*; 2001. Vol.17.n.2.pp133-144.
22. N. O. Saloko.Oral finding in a child With Prader Willi syndrome. *Quintessence International*.1995; vol 26, number 5.
23. Nicole Bigi, Jean-Michel Faure, Chistine Coubes, Jacques Puechberty, Geneviève Lefort, Pierre Sarda *et al*. Prader willi syndrome: is the a recognizable fetal phenotype?. *Prenat Diagn*.2008 July; 28: 796-799.
24. Robert J. Gorlin. Syndromes of the Head and Neck.1990; P 345-347
25. S.B. Cassidy , M.Forsythe, S.Heeger, R.D. Nicholls, N. Schork, P.Benn *et al*. Comparison of Phenotype Between Patients With Prader Willi Syndrome Due to Deletion 15q and Uniparental Disomy 15. *American Journal of Medical Genetics*.1997; 68:433-440.
26. Shinji Saitoh Karin Buiting, Suzanne B. Cassidy, Jeffrey M. Conroy, Daniel J. Driscoll, James M. Gabriel *et al*. Clinical Spectrum and Molecular Diagnosis of Angelman and Prader Willi Syndrome Patients With an Imprinting Mutation. *American Journal of Medical Genetics*.1997; 68:195-206.
27. Suzanne B Cassidy. Prader Willi Syndrome. *J Med Genet*.1997; 34:917-923.
28. Suzanne B Cassidy and Daniel J Driscoll. *European Journal of Human Genetic*.2009; 17, 3-13.

29. William Young *et al.* Syndrome with salivary dysfunction predispose to tooth wear: case reports of congenital dysfunction of major salivary glands, Prader Willi, congenital rubella and Sjogren's syndromes. Oral surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001 Nov; 92:38-48.

Anexos

Manifestações <i>Major</i>	Manifestações <i>Minor</i>
Dificuldades precoces de deglutição	Diminuição dos Movimentos Fetais
Obesidade a partir de 1 ano e meio de idade	Mãos e Pés Pequenos
Perturbações do desenvolvimento global	Distúrbios do Sono
Alteração das Características Faciais	Apnéia
Letargia Infantil	Alterações orofacial/dentário
Deficiência Mental	<i>Diabetes mellitus</i> Tipo II
Hipopigmentação	Distúrbios Comportamentais
Baixa Estatura	Lesões de Pele (por auto-mutilação)
<p>Hipogonadismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Homens</u>: hipoplasia escrotal, criptorquidia, pénis pequeno e falta de mudança de voz; - <u>Mulheres</u>: hipoplasia dos pequenos lábios vaginais e/ou do clítoris; <p>Ambos os sexos - pêlos axilares e púbicos diminuídos</p>	Escoliose
	Acuidade visual diminuída: Miopia ou Hipermetropia
	Estrabismo
	Alteração ao nível da regulação e percepção da temperatura

Tabela 1- Manifestações *major* e *minor* da Síndrome de Prader-Willi (Gunay-Aygun *et al.*, 2011).

<i>Medicamento / Reacções</i>	Cabamazepina	Fluoxetina	Metilfenidato	Risperidona	Sertralina	Ácido Valpróico
Xerostomia	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Sialorreia	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
Disfagia	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
Sialodenite	Não	Sim	Não	Não	Não	Não
Disgeusia	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Estomatite	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não
Gengivite	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não
Glossite	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim
Edema da língua	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não
Descoloração da língua	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não
Bruxismo	Não	Sim	Não	Não	Sim	Não

Tabela 2- Reacções adversas orofacias aquando da medicação feita pelos indivíduos portadores de SPW (Friedlander *et al.*, 2003).

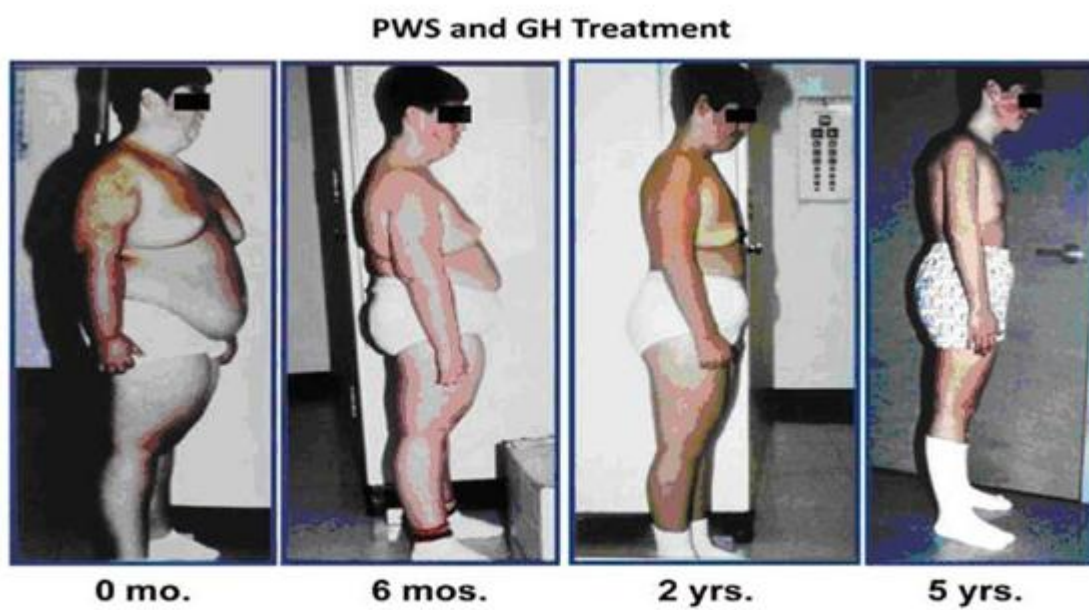


Figura 1: Baixa estatura observada numa criança com PWS com tratamento com Hormona de Crescimento [Adaptado de www.princessmariaeduarda.blogspot.com, acedido em 03.07.2011].



Figura 2: Criança com PWS a ser alimentada com auxílio de sonda naso-gástrica
[Adaptado de www.princessmariaeduarda.blogspot.com/ acedido em 02.07.2011]



Figura 3: Hipotonia Neonatal num caso de PWS. [Adaptado de www.enfermagemsimples.blogspot.com/, acedido em 02.07.2011]



Figura 4: Hipogonadismo Masculino [Adaptado de www.schwartzman.com.br/php/, acessado em 02.07.2011]



Figura 5: Estrabismo convergente num paciente com PWS. [Adaptado de www.fiocruz.br/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?tpl=home, acedido em 02.07.2011]

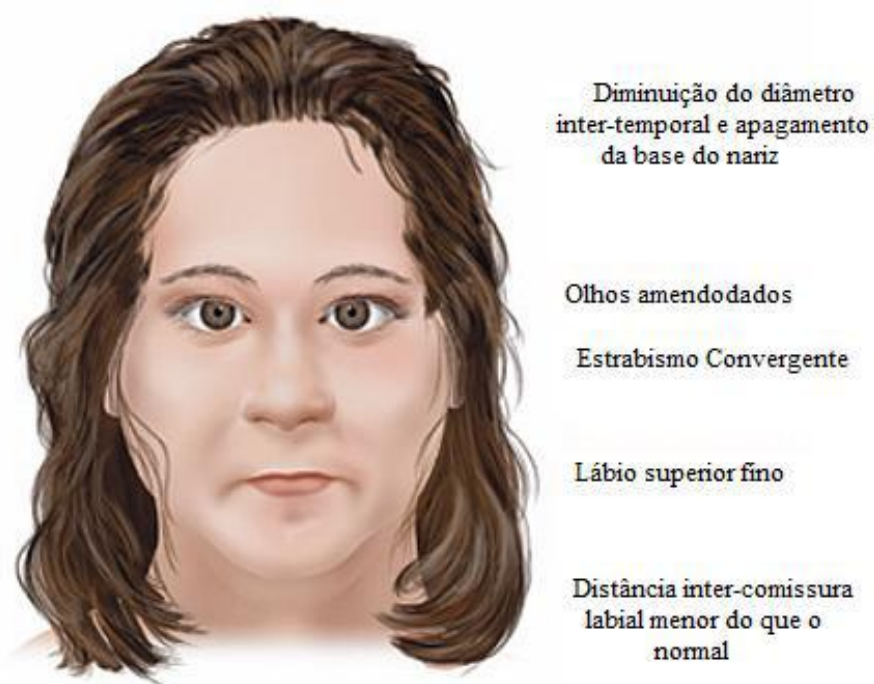


Figura 6: Desenho ilustrativo sobre as alterações faciais em indivíduos PWS (Wattendore *et al.*, 2005).



Figura 7: Alterações faciais em indivíduos com PWS [Adaptado de www.sodahead.com/living/prader-willi-syndrome-causes-unstoppable-appetite-ever-heard-of-it/, acedido em 02.07.2011].



Figura 8: Diminuição da dimensão dos pés e das mãos [Adaptado de www.hihg.med.miami.edu, acedido em 02.07.2011].



Figura 9: Diminuição da dimensão das mãos [Adaptado de www.bungledandthebotched.blogspot.com, acedido em 03.07.2011].



Figura 10: Obesidade de PWS em: a) menina de 2 anos e meio e b) homem de 21 anos (Cassidy and Driscoll, 2009).